

Magdalena Kocot-Kępska, Jan Dobrogowski, Anna Przeklasa-Muszyńska

Zakład Badania i Leczenia Bólu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Stosowanie silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego w praktyce lekarza POZ

Long-term strong opioid use in chronic noncancer pain patients in primary care settings

Streszczenie

Ból przewlekły pochodzenia nienowotworowego może dotyczyć nawet 27% dorosłych w Polsce. Stanowi to znaczne obciążenia dla systemu opieki zdrowotnej, ale przede wszystkim – źródło niepotrzebnego cierpienia dla chorych i ich bliskich. Ból przewlekły niezależnie od pochodzenia w znaczący sposób pogarsza funkcjonowanie fizyczne i psychiczne pacjenta, a celem leczenia jest nie tylko ulga w bólu, lecz także poprawa jakości życia.

Według zaleceń ekspertów krajowych i międzynarodowych leczenie bólu przewlekłego, niezależnie od etiologii, powinno być wielokierunkowe i uwzględniać farmakoterapię, metody inwazyjne, psychologiczne, rehabilitacyjne i neuromodulację. Metody farmakoterapii są nadal jednak najbardziej dostępne i łatwe do zastosowania, nawet w ramach praktyki POZ.

Spośród metod farmakoterapii najwięcej obaw i kontrowersji budzi stosowanie silnych opioidów u pacjentów bez choroby nowotworowej, natomiast wg zaleceń są to leki, które powinny być stosowane w bólu o umiarkowanym i silnym natężeniu, niezależnie od jego etiologii.

W artykule przedstawiono podstawowe zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego

Abstract

Noncancer chronic pain may affect up to 27% of adults in Poland. Chronic pain is a significant burden on health care system, but most of all it is significant source of unnecessary suffering for patients and their families. Chronic pain, regardless of origin, significantly worsens physical and psychological functioning of the patient, so the treatment goal is not only pain relief, but quality of life improvement as well.

According to the national and international experts' recommendations chronic pain treatment, regardless of etiology, should be multidirectional, including pharmacotherapy, invasive methods, psychological procedures, rehabilitation and neuromodulation. Pharmacotherapy is still the most accessible and easy to use method, even by general practitioners.

Most concerns and controversy raises from the use of strong opioids in patients without cancer disease, but according to the recommendations these drugs should be used in pain of moderate to severe intensity, regardless of its etiology.

The article presents the basic principles and recommendations of the use of strong opioids in chronic pain patients of non-malignant origin, developed by experts of Polish Association for the Study of Pain, Polish Neurological Society and Polish Society of Family Medicine. These recommendations should be

opracowane przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Zalecenia te powinny być pomocne w leczeniu bólu zarówno w opiece specjalistycznej, jak i podstawowej opiece zdrowotnej.

Słowa kluczowe

ból przewlekły, leczenie bólu, silne opioidy, farmakoterapia

Wstęp

Według badań epidemiologicznych ból przewlekły może dotyczyć w Polsce nawet ok. 27% populacji dorosłych [1, 2]. Ból przewlekły jest źródłem niepożądanego cierpienia, wywiera niekorzystny wpływ na codzienne funkcjonowanie, obniża jakość życia, pogarsza aktywność zawodową oraz życie rodzinne pacjentów i ich najbliższych [3, 4].

Postępowanie multimodalne u pacjenta z bólem przewlekłym zalecane przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu dotyczy nie tylko funkcjonowania fizycznego, lecz także funkcjonowania psychicznego i społecznego, i ma na celu poprawę jakości życia pacjentów. Metody leczenia obejmują farmakoterapię, programy rehabilitacyjne, psychoterapię, techniki medycyny komplementarnej i alternatywnej, a u wybranych pacjentów metody interwencyjne. Farmakoterapia jest jednak najłatwiej dostępną i najczęściej stosowaną metodą leczniczą [5, 6]. Podstawowym celem każdej terapii przeciwbólowej, w tym farmakoterapii, jest uzyskanie maksymalnego efektu przeciwbólowego przy minimalnym ryzyku objawów niepożądanych. Obecnie na rynku dostępnych jest wiele analgetyków o różnych mechanizmach działania i profilu bezpieczeństwa, a także silne opioidy, których stosowanie powinno być rozważane u osób z bólem o umiarkowanym i dużym nasileniu niezależnie od jego etiologii.

W Europie według danych epidemiologicznych ból przewlekły występuje u 19% dorosłej populacji, natomiast w Polsce ten odsetek może być wyższy i wynosić nawet 27%. Z tej grupy ok. 1/5 osób doświadcza bólu o dużym nasileniu, a ok. 60% bólu o umiarkowanym nasileniu [7].

Według danych epidemiologicznych pochodzących z badania przeprowadzonego w 2002 r. w Europie przez firmę Mundipharma najczęstsza etiologia bólu przewlekłego to zdecydowanie schorzenia narządu ruchu (osteoartroza – 34%

helpful in chronic pain treatment in both specialized and primary care.

Key words

chronic pain, pain management, strong opioids, pharmacotherapy

ankietowanych, choroby kręgosłupa międzykręgowego – 16%, reumatoidalne zapalenie stawów – 8%), na drugim miejscu są bóle głowy (28% badanych). Lokalizacja bólu przewlekłego obejmuje głównie grzbiet, ponieważ bóle pleców o różnej lokalizacji, również bóle karku, występowały aż u 50% ankietowanych [1, 2].

Lekarzem leczącym przewlekłe dolegliwości bólowe nadal najczęściej jest lekarz rodzinny – 61% pacjentów w 2002 r. i 39% pacjentów w 2014 r. wskazało lekarza POZ [1, 8]. Tylko 6% pacjentów z bólem przewlekłym jest leczonych przez lekarza w specjalistycznej poradni leczenia bólu [8].

Najczęściej stosowanymi lekami przeciwbólowymi w Polsce są preparaty z grupy analgetyków nieopiodowych: paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), metamizol, także jako leki wydawane bez recepty (OTC). Równie chętnie stosowane są słabe leki opiodowe. Silne opioidy przyjmuje jedynie ok. 4% osób z silnym bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego, co powoduje, że w Polsce zużycie morfiny w przeliczeniu na jednego mieszkańca jest bardzo niskie w porównaniu z innymi krajami UE. Oznacza to, że nie każdy pacjent z silnym bólem nienowotworowym otrzymuje adekwatne leczenie [1, 2].

Opioidy

Pomimo relatywnie dobrej dostępności silnych opiodów nie są one stosowane w sposób wystarczający. Klinicyści nie zawsze uznają, że uśmierzanie bólu jest podstawową zasadą medycyny i prawem pacjenta. Niedostateczna jest także wiedza dotycząca klinicznej oceny i leczenia bólu. Barię, która najbardziej ogranicza stosowanie opiodów u pacjentów z bólem przewlekłym, jest niedostateczna wiedza wśród personelu medycznego, przede wszystkim lekarzy [9]. Występuje również lęk przed uzależnieniem i objawami niepożądanymi, zarówno ze strony pacjentów oraz ich

rodzin, jak i pracowników ochrony zdrowia. Według danych epidemiologicznych uzyskanych w portalu TacyJakJa.pl tylko 1/5 ankietowanych pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego nie ma żadnych obaw co do stosowania silnych opioidów, natomiast 38% ankietowanych obawia się uzależnienia, a 1/3 objawów niepożądanych [8].

Opioidy są najbardziej skutecznymi analgetykami, powodującymi zależnie od dawki zmniejszenie bólu ostrego i przewlekłego o umiarkowanym i dużym nasileniu u chorych na nowotwór, a także bólu pochodzenia nienowotworowego. Cechuje je wysoki stopień bezpieczeństwa pod warunkiem znajomości ich cech farmakokinetycznych i farmakodynamicznych [10]. Silne opioidy w badaniach klinicznych były bardziej skuteczne od placebo zarówno w uśmierzaniu bólu, jak i w poprawie funkcjonowania, nie tylko u chorych na nowotwór, lecz także u pacjentów z bólem pochodzenia receptorowego (najczęściej o etiologii mięśniowo-szkieletowej) i neuropatycznego, co dotyczy również pacjentów w wieku podeszłym [11]. Silne opioidy nie są skuteczne i nie powinny być stosowane w funkcjonalnych zespołach bólowych (np. zespół jelita drażliwego, fibromialgia) i w bólach głowy [11].

Analgetyki nieopiodowe

Indywidualny dobór analgetyku dla każdego pacjenta opiera się na następujących kryteriach: rodzaj bólu i jego nasilenie, skuteczność leku w danym rodzaju bólu (EBM), wiek pacjenta, ryzyko objawów niepożądanych, schorzenia współistniejące, depresja, zaburzenia snu, interakcje lekowe, ryzyko uzależnienia, koszty i dostępność leku [6].

Spośród analgetyków nieopiodowych paracetamol jest zalecany jako lek pierwszego wyboru w bólu o słabym lub umiarkowanym nasileniu ze względu na skuteczność i profil bezpieczeństwa. Należy jednak pamiętać o jego możliwej hepatotoksyczności i interakcjach np. z warfaryną [12].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są jednymi z częściej przyjmowanych leków przeciwbólowych, mogą być stosowane jedynie w bólu o słabym lub umiarkowanym nasileniu. Zarówno klasyczne NLPZ, jak i preferencyjne i wybiórcze inhibitory COX-2 zwiększają ryzyko zawału serca. Ryzyko to jest różne dla poszczególnych leków z grupy NLPZ, ale wzrasta wraz z dawką leku (w mniejszym stopniu dotyczy to naproksenu), a także u pacjentów z pozytywnym wywiadem schorzeń sercowo-naczyniowych [13, 14].

Stosowanie leków z grupy NLPZ wiąże się również z 3–5-krotnym zwiększeniem ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem, a największe ryzyko powikłań istnieje w pierwszym miesiącu stosowania NLPZ [15]. Dodatkowo NLPZ mogą niekorzystnie wpływać na układ krwiotwórczy, hemostazę, funkcję nerek, układ oddechowy, ośrodkowy układ nerwowy, mają też działanie hepatotoksyczne [13].

Należy pamiętać, że w przypadku analgetyków nieopiodowych istnieje efekt pułapowy dla efektu analgetycznego, natomiast nie ma efektu pułapowego dla objawów niepożądanych [14]. Według danych z Uniwersyteckiego Ośrodka Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków w Krakowie ponad 1/3 pacjentów z bólem przewlekłym stosuje NLPZ, a większą część populacji stosującej NLPZ stanowią pacjenci w wieku starszym.

Zasady stosowania silnie działających opioidów w bólu nienowotworowym

Stosowanie silnie działających opioidów u pacjentów z bólem nienowotworowym powinno być rozważone w następujących sytuacjach [16, 17]:

- ból ma charakter stały,
- ból trwa powyżej 3 miesięcy,
- ból ma znaczny stopień natężenia – powyżej 5 punktów w skali numerycznej NRS (skala NRS jest 11-punktowa, 0 oznacza całkowity brak bólu, 10 – najsilniejszy ból możliwy do wyobrażenia),
- inne metody leczenia farmakologicznego nie są skuteczne lub powodują poważne objawy niepożądane,
- program wielodyscyplinarnego leczenia nie przyniósł dostatecznie dobrych wyników,
- nie ma możliwości zastosowania leczenia przyczynowego, np. chirurgicznego (lub chory ma przeciwwskazania do leczenia operacyjnego),
- ból ogranicza w znacznym stopniu funkcjonowanie pacjenta – emocjonalne, psychiczne, społeczne, socjalne, fizyczne, wykonywanie czynności dnia codziennego,
- negatywny wywiad dotyczący uzależnień (leki, alkohol i substancje psychoaktywne) i chorób psychicznych.

Właściwe dawkowanie leków jest uwarunkowane stanem świadomości pacjenta lub jego rodziny (opiekunów).

Leczenie silnym opioidem powinno być prowadzone według zasad opracowanych w poszczególnych

krajach [16–19], a decyzję należy podejmować wspólnie z chorym. U każdego pacjenta należy przeprowadzić ocenę, także psychologiczną i psychospołeczną, która może być pomocna w identyfikacji ryzyka potencjalnego uzależnienia. Pacjent musi być dokładnie poinformowany o korzyściach i potencjalnym ryzyku powikłań proponowanej terapii. Wybór leku opioidowego i jego dawki powinien być indywidualizowany w zależności od zapotrzebowania pacjenta i jego indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Stosowanie leku opioidowego należy rozpocząć od niskich dawek, które w razie potrzeby powinny być powoli i stopniowo zwiększane do uzyskania optymalnego efektu analgetycznego (2–3 punktów w skali NRS) i akceptowalnych dla pacjenta działań niepożądanych. Po rozpoczęciu terapii konieczne jest monitorowanie pacjenta pod kątem skuteczności, bezpieczeństwa leczenia, działań niepożądanych i wystąpienia nieprawidłowych wzorców zachowań.

Wybór konkretnego leku opioidowego (morfina, oksykodon, oksykodon z naloksonem, przezskórna buprenorfina, przezskórny fentanyl) w praktyce klinicznej opiera się na czynnikach dotyczących zarówno pacjenta, jak i właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych samego leku. Pod uwagę bierze się też koszty i dostępność terapii. Choroby współistniejące również warunkują wybór opioidu, gdyż zaburzenie funkcji wątroby czy nerek może wpływać zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo leku [16, 18–20].

Wyboru analgetyku opioidowego dokonuje się w zależności od [17]:

- schorzeń współistniejących (przeciwwskazania, możliwe interakcje),
- drogi podania,
- preferencji pacjenta,
- ceny leku.

Należy wybierać leki o kontrolowanym lub powolnym uwalnianiu, nie powinny być stosowane leki podawane drogą dożylną lub podskórną. Leki o natychmiastowym uwalnianiu mogą być wykorzystywane do miareczkowania oraz w wybranych sytuacjach, takich jak krótkotrwałe zaostrzenie bólu podstawowego lub ból wywołany przez aktywność. Powinno się stosować stałe dawki leków, które w przeliczeniu na morfinę podawaną drogą doustną nie przekraczają dawki 120 mg/dobę.

U chorych, którzy wcześniej nie byli leczeni opioidami, należy zaczynać od małych dawek i zwiększać je stopniowo, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych jako efektu działania

opiodów. U chorych wyniszczonych, w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi korzystne jest bardzo ostrożne rozpoczynanie leczenia i miareczkowanie dawki w celu ustalenia skutecznej dawki analgetycznej przy akceptowanych objawach niepożądanych. Przykładowo – początkowo można zastosować morfinę szybko uwalnianą (*immediate release* – IR) w dawce 5–10 mg co 4 godziny lub oksykodon (syrop) w dawce 5–10 mg co 6 godzin. U pacjentów w wieku podeszłym stosuje się zazwyczaj dawkę 2,5–5 mg co 6 godzin. W razie braku skuteczności dawkę początkową zwiększa się o 25–50 mg [17].

Ustalając dawkę opioidu przy użyciu preparatów o kontrolowanym uwalnianiu, leczenie rozpoczyna się np. preparatami morfiny o zmodyfikowanym i przedłużonym uwalnianiu (SR, ER) w dawce 20 mg (10–30 mg) co 12 godzin lub oksykodonu o kontrolowanym lub przedłużonym uwalnianiu (CR, ER) w dawce 5–10 mg co 12 godzin, lub oksykodonu z naloksonem w dawce 5–10 mg co 12 godzin [17]. W praktyce klinicznej można także rozpocząć leczenie silnym opioidem od preparatów przezskórnych. Przykładowo – u osób niestosujących wcześniej opioidu można rozpocząć leczenie od 1/4 plastra zawierającego buprenorfinę w najniższej dawce (35 µg/godzinę) i stopniowo zwiększać o kolejną 1/4 po 12–24 godzinach od momentu naklejenia pierwszego plastra. Z reguły stosując tę metodę, można ustalić optymalną dawkę leku w ciągu kilku–kilkunastu dni, nie powodując wystąpienia u pacjenta poważnych objawów niepożądanych.

Objawy niepożądane stosowania opioidów

Przy długotrwałym stosowaniu silnego opioidu należy brać po uwagę ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, znać sposoby profilaktyki i leczenia. Objawy niepożądane to głównie zaparcia, a także zjawisko uzależnienia fizycznego i psychicznego, tolerancja, hiperalgezia wywołana opioidami, zaburzenia immunologiczne oraz hormonalne. Nudności, wymioty, senność i splątanie występujące w początkowym okresie leczenia mają tendencję do ustępowania w miarę trwania terapii opioidami, co jest spowodowane rozwojem tolerancji wobec tych objawów w ciągu 5–7 dni od rozpoczęcia leczenia. Depresja oddechowa może wystąpić, gdy stosowane są zbyt wysokie dawki opioidów, dawki opioidu zwiększane są zbyt szybko lub w przypadku równoczesnego stosowania innych leków działających na ośrodek oddechowy.

łających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, np. benzodiazepin [10].

Podczas długotrwałej terapii opioidami zaparcia są jednym z najczęściej występujących objawów niepożądanych i wobec tego objawu nie rozwija się tolerancja. Są one zazwyczaj najbardziej nasilone w początkowym okresie leczenia, przy zwiększaniu dawek opioidu oraz u starszych pacjentów [10]. Zaparcia są jednym z objawów tzw. *opioid-induced bowel dysfunction* (OIBD) – zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących terapii lekami z tej grupy. Objawy ze strony przewodu pokarmowego występują u prawie 50% pacjentów i prócz zaparć mogą obejmować również bóle brzucha, utratę apetytu, wzdęcia, refluks żołądkowo-jelitowy, dodatkowo objawy te znacznie obniżają jakość życia pacjentów oraz ich satysfakcję z leczenia [21, 22]. Mniejsze ryzyko objawów niepożądanych w postaci OIBD obserwuje się podczas stosowania opioidu w połączeniu z niewielką dawką leku antagonistycznego (np. nalokson) w jednej tabletce, np. oksykodon w połączeniu z naloksonem redukuje częstość zaparć o 45% w porównaniu z samym oksykodonom [23].

Ogólne ryzyko uzależnienia psychicznego podczas stosowania silnie działających opioidów jest oceniane na ok. 3–5%. Czynnikiem wskazującym na wysokie ryzyko rozwoju uzależnienia od opioidów jest przede wszystkim uzależnienie od alkoholu, innych substancji lub leków przepisywanych przez lekarzy i leków OTC występujące u pacjenta lub członków jego rodziny w przeszłości. Młody wiek chorego, rasa kaukaska oraz współistnienie zaburzeń psychicznych również zwiększają to ryzyko [17].

Eksperti wskazują też na określony typ zachowań pacjenta, które mogą być sygnałem ostrzegającym o rozwijającym się uzależnieniu psychicznym podczas leczenia silnym opioidem: fałszowanie recept, podkradanie lub „pożyczanie” leków opioidowych od innych osób, poszukiwanie leku w formie ampułek do wstrzykiwania zamiast formy doustnej lub przezskórnej, znaczne przekraczanie przepisywanych dawek leków i częstości ich stosowania pomimo przekazywanych przez lekarza ostrzeżeń, wielokrotne epizody „zagubienia” recept, uzyskiwanie ich również od innych lekarzy (np. pogotowia ratunkowego) bez poinformowania o tym stałego lekarza, dowody na rozwijającą się deteriorację psychiczną, gwałtowne pogorszenie możliwości funkcjonowania w pracy, rodzinie i społeczeństwie, stały opór i niechęć do zmiany leczenia pomimo jasnych dowodów na jego nieskuteczność lub wy-

stąpienia objawów ubocznych w istotnym stopniu obniżających jakość życia [17].

Podsumowanie

Należy podkreślić, że odpowiednie leczenie przewlekłego bólu nienowotworowego stanowi zawsze wyzwanie dla zespołu leczącego, a także dla opiekunów i rodziny. Dobór metod leczenia i leków przeciwbólowych powinien być skierowany na zapewnienie pacjentowi maksymalnego komfortu i korzyści przy minimalizacji ryzyka objawów niepożądanych i konieczności częstych wizyt w placówkach ochrony zdrowia. Dostępność na rynku analgetyków o korzystnym profilu skuteczności i bezpieczeństwa znacznie poszerza możliwości terapeutyczne, pozwalając na dobrane optymalnej i bezpiecznej farmakoterapii dla pacjenta w każdym wieku. W leczeniu bólu przewlekłego silne opioidy mogą stanowić bezpieczną opcję terapeutyczną. Warunkiem ich bezpiecznego stosowania jest znajomość własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, a także znajomość ogólnych zasad stosowania silnych opioidów w bólu pochodzenia nienowotworowego opracowanych przez ekspertów z kraju i zagranicy.

Piśmiennictwo

1. Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Ocena badań epidemiologicznych dotyczących bólu przewlekłego nienowotworowego prowadzonych w Europie w 2002 roku przez Mundipharma. *Ból* 2004; 3: 18-24.
2. Breivik H, Collett B, Ventfridda V i wsp. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333.
3. O'Brien J. The impact of chronic pain – European patients' perspective over 12 months. *Scand J Pain* 2011; 3: 23-29.
4. Boston Scientific. The Painful Truth Survey: state of pain management in Europe. 2013. Available at: http://www.bostonscientific.com/templatedata/imports/HTML/painful-truth/dl/NM-114704-AA_INTL_Painful_Truth_Survey_Report_Final_UK.pdf.
5. Schatman ME. Interdisciplinary chronic pain management: perspectives on history, current status, and future viability. W: Bonica's management of pain. Wyd. 4. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010.
6. Lipman AG. Rational pharmacotherapy for pain. W: Bonica's management of pain. Wyd. 4. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010.
7. Langley PC. The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 463-480.
8. Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, Zdziechowska K i wsp. Ocena wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród osób cierpiących z powodu bólu przewlekłego. *Ból* 2015; 16: 9-19.

9. Graczyk M, Krajnik M. Opioidofobia lekarzy i chorych jako przeszkoda w skutecznym leczeniu bólu u chorego na nowotwór. W: Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.). Medical Education, Warszawa 2013.
10. Inturrisi CE, Lipman AG. Opioid analgesics. W: Bonica's Management of Pain. Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP (red.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2010.
11. Pergolizzi J, Boger R, Budd K i wsp. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). Pain Pract 2008; 8: 287-313.
12. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G i wsp. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008; 16: 137-162.
13. Woron J, Jakowicka-Wordliczek J, Engel Z i wsp. Nie-opioidowe leki przeciwbólowe w farmakoterapii bólu. W: Farmakoterapia bólu. Dobrogowski J, Wordliczek J, Woron J (red.). Termedia, Poznań 2014.
14. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B i wsp. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22: 559-570.
15. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i wsp. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012; 35: 1127-1146.
16. Dobrogowski J, Wordliczek J, Hilgier M. Zasady stosowania silnych opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego. Ból 2004; 3: 12-17.
17. Dobrogowski J, Wordliczek J, Szczudlik A i wsp. Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego – przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Ból 2015; 3: 9-30.
18. Malec-Milewska M, Zajączkowska R. Zasady stosowania opioidów w przewlekłym bólu nienowotworowym. W: Kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Woron J (red.). Medical Education, Warszawa 2012.
19. Zajączkowska R, Dobrogowski J, Wordliczek J. Zastosowanie leków opioidowych w leczeniu bólu pochodzenia nienowotworowego. W: Leczenie bólu. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
20. Hochberg MC, Altman RD, April KT i wsp. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res 2012; 64: 465-474.
21. Lucero M, Von Scheele B, Blackard R i wsp. The incidence and impact of gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with opioid analgesic use: a review of the literature. J Pain 2006; 7: S89.
22. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M i wsp. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. Support Care Cancer 2015; 23: 823-830.
23. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G i wsp. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. Palliat Med 2012; 26: 50-60.

Adres do korespondencji:

Magdalena Kocot-Kępska
Zakład Badania i Leczenia Bólu
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
w Krakowie
ul. Śniadeckich 10
31-531 Kraków
e-mail: makoco@wp.pl